

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-072902

(43)Date of publication of application : 18.03.1997

(51)Int.Cl.

G01N 33/52

(21)Application number : 07-264594

(71)Applicant : KDK CORP

(22)Date of filing : 06.09.1995

(72)Inventor : SAKAMOTO HISASHI
TAKAHASHI YOSHINORI
HIGUCHI YOSHIHIKO
YAMAGUCHI TAKEHIRO

(54) ELEMENT FOR ANALYZING WHOLE BLOOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To avoid the effect of erythrocytes in an element for analyzing whole blood because an accurate analytical result can not be obtained by such a phenomenon that the permeation amt. of a liquid component is changed by the quantity of erythrocytes in blood.

SOLUTION: In an analytical element removing erythrocytes in whole blood to analyze a specific component therein, water-insoluble particles, a crosslinking agent and a polyoxyethylene sorbitan surfactant are added. By this method, an analytical result is not changed by the quantity of erythrocytes in whole blood.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

13.03.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-72902

(43) 公開日 平成9年(1997)3月18日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

G 0 1 N 33/52

G 0 1 N 33/52

B

審査請求 未請求 請求項の数2 書面 (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平7-264594

(22) 出願日 平成7年(1995)9月6日

(71) 出願人 000141897

株式会社京都第一科学

京都府京都市南区東九条西明田町57番地

(72) 発明者 坂本 久

京都府京都市南区東九条西明田町57番地

株式会社京都第一科学内

(72) 発明者 高橋 好範

京都府京都市南区東九条西明田町57番地

株式会社京都第一科学内

(72) 発明者 樋口 善彦

京都府京都市南区東九条西明田町57番地

株式会社京都第一科学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 全血分析用要素

(57) 【要約】

【課題】 全血中に含まれる特定成分を分析するための分析用要素において、血液中の赤血球の量によって、液体成分の浸透する量は変化するが、この現象は正確な分析結果を得ることの妨げとなる。全血測定用要素において血球の影響を回避することは重要な問題である。

【解決手段】 全血中の赤血球を除去し、その中の特定成分を分析するための分析用要素において、水不溶性の粒子、架橋剤およびポリオキシエチレンソルビタン系の界面活性剤を含ませる。

【効果】 全血中の赤血球の量によって分析結果が変化しない。すなわち、ポリオキシエチレンソルビタン系の界面活性剤を添加することで血球の影響を回避することができた。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 全血を試料とし、血漿中の特定成分を分析するための分析用要素であって、該分析用要素が支持体と該支持体上に固着した試薬層からなり、該試薬層において、

(i) 水不溶性の粒子

(ii) 水不溶性の粒子を架橋するための架橋剤

(iii) ポリオキシエチレンソルビタン系の界面活性剤

を含むことを特徴とする分析用要素。

【請求項 2】 該ポリオキシエチレンソルビタン系の界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートである請求項 1 に記載の分析用要素。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、全血を試料とし、血漿中に含まれる特定成分を分析するための分析用要素に関する。

【0002】

【従来の技術】 患者の医学的な診断を行う上で、血液中のグルコースやコレステロールといった物質の濃度を分析することは重要な意味を持っている。血液中のこれらの物質の濃度を分析する際には、正確な分析操作を行うために、赤血球を測定系から除去しなければならない。

【0003】 一般的には、遠心分離によって全血から赤血球を除去した血清又は血漿が分析試料として用いられる。

【0004】 しかしながら、赤血球を除去するためには専用の装置とそれを操作する労力と時間が必要となることから、全血をそのまま測定試料として用いることが望ましい。特に、家庭において患者自らが測定する際に有効となる。

【0005】 赤血球を除去するための専用の装置を用いず全血から赤血球を除去する方法としては、例えば、特開平 1-72065 には、繊維含有濾過層に赤血球を吸着させる方法が開示されている。

【0006】 また、特開昭 49-33800 には、赤血球が透過できない耐水性の膜を用いて除去する方法が開示されている。

【0007】 また、特開平 2-150751 には、水不溶性の粒子で形成された膜によって赤血球を除去する方法が開示されている。

【0008】 これらの方法のうち膜を用いて赤血球を除去する方法の場合には、液体浸透性であり、かつ赤血球不浸透性となる孔を有することが条件と言える。従って、膜の孔径は、赤血球の大きさよりも小さくなくてはならない。

【0009】 赤血球の大きさは、直径が約 8.5 μm 、厚さが約 2.4 μm なので、膜の孔径は、1 μm 以下が

よい。

【0010】 一方、水不溶性の粒子で形成された膜によって赤血球を除去する方法では、水不溶性の粒子の粒径が不均一であるために、大きな粒子の間に小さな粒子が入り込み、孔径の小さい緻密な膜が形成されることになる。

【0011】 しかし、これらの膜の孔径が小さくなると、液体成分が膜を浸透する速度が遅くなる。液体成分が膜を浸透する速度が遅くなると、試薬層の上部と下部で反応開始に不均一さを生じ、いつまでも反応が終了しないといった不都合が生じる。

【0012】 また、試料として全血を用いると、膜の孔が赤血球によってふさがれ液体成分が浸透する速度がさらに遅くなる現象が生じる。従って、液体の浸透性は、孔径の他に、全血中の赤血球の量によっても、影響される。

【0013】 ところが、全血中の赤血球の量は、個人またはそのときの生理状態によって異なる。このことは、試料として全血を用いた時に、個人またはそのときの生理状態によっても、液体成分の浸透する量が変化する現象を引き起こす。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】 これまで述べたように、分析する血液中の赤血球の量によって、液体成分の浸透する量は変化する。この現象は、正確な分析結果を得ることを妨げることになる。

【0015】

【課題を解決するための手段】 発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意研究を重ねた結果、以下のような発明をするに至った。

【0016】 すなわち、全血を試料とし、血漿中の特定成分を分析するための分析用要素であって、該分析用要素が支持体と該支持体上に固着した試薬層からなり、該試薬層において、

(i) 水不溶性の粒子

(ii) 水不溶性の粒子を架橋するための架橋剤

(iii) ポリオキシエチレンソルビタン系の界面活性剤

を含むことを特徴とすることで、意外なことにも、全血中の赤血球の量によって分析結果が変化しないことを発見した。

【0017】

【発明の実施の形態】 本発明において使用するポリオキシエチレンソルビタン系の界面活性剤には、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイトなどがあるが、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートをを用いるのが好ましい。

【0018】 水不溶性の粒子は、赤血球を通さず液体を透過させる機能を持たせることが可能なものであればよ

いが、望ましくは光を効率よく反射できるものがよい。
例えば、二酸化チタン、硫酸バリウム、酸化亜鉛、酸化マグネシウムなどを用いることができるが、白色度が高い二酸化チタンが好ましい。

【0019】水不溶性の粒子の架橋剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリプロピオン酸ビニル共重合体（商品名：プロピオフアン（BASF製））など、又はその組合せを用いることができるが、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピオン酸

ビニル共重合体、又はその組合せが好ましい。
【0020】膜の形成法は、水不溶性の粒子、水不溶性の粒子の架橋剤、溶媒と測定対象中の成分を分析可能な試薬とを適当な量だけ混合することで試薬溶液を作製した後、この試薬溶液を支持体の上に一般的な方法によって塗工したりすることで作製できる。

【0021】ここにおける溶媒は、被分析対象物を測定するための試薬に悪影響を及ぼさないものであればなんでも良い。例えば水、メタノール、エタノールなどを用いることができる。

【0022】この形成法に関しては、すでに特開平2-150751に開示されており、公知と言える。

【0023】この時用いる支持体としては、どのようなものでもよいが、望ましくは、寸法安定性がよく、試薬

試薬の組成

グルコースオキシダーゼ（東洋紡）	20KU
パーオキシダーゼ（東洋紡）	20KU
4-アミノアンチピリン（キシダ化学）	100mg
N-エチル-N-（2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル）-3,5-ジメチルアニリン （略名：MAOS（同仁化学研究所））	200mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート （商品名：Tween 20（ナカライテスク））	100mg
ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学）	100mg
二酸化チタン（和光純薬）	500mg
リン酸緩衝液（0.1mol/l、pH7.0）	10ml

試薬液塗工面を上にした分析用要素に、グルコース濃度が100mg/dlの全血を、試薬液塗工面に40μl滴下し、1分後に支持体の貫通孔を通して下部（多孔性フィルム側）から、積分球式反射率計にて、640nm

における反射率を測定した。得られた反射率を所定の検量線によってグルコースの濃度に換算した。

【0027】

【実施例2】実施例1のポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートをポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（ナカライテスク）に変更して分析用要素を作製し、分析を行い測定値を得た。

【0028】

【対象例1】実施例1のポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートをポリオキシエチレン（10）オクチル

溶液をはじかないもので、乾燥した時に試薬が剥離しないものが良い。

【0024】赤血球の色を排除するため下部から測光する場合、光透過性の材質が望ましいが、反応に酸素が必要な場合、酸素供給層として、多孔性フィルムを用いることも有用である。

【0025】例えば、使用可能な材質としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ニトロセルロース、ポリスチレン、ポリテトラフロロエチレンなどがあげられ、ニュークリポア（ニュークリポア製）、サイクロポア（ワットマン製）、セルガード（ヘキスト製）などの多孔性フィルムを含めて多くのものが商品として販売されている。

【0026】

【実施例1】

グルコース分析用要素

下記の試薬を秤量し、充分攪拌混合して試薬液を調製した。この試薬液を、厚さ10μmのニュークリポアの上に100μmの厚さに塗工し、40℃で1時間乾燥させ、1cm×1cmに裁断した。これを試薬液塗工面を上にして、中央に直径4mmの貫通孔のあいた2cm×2cmポリエチレンテレフタレートフィルムを下部より張り付けて、分析用要素を得た。

フェニルエーテル（和光純薬）に変更して分析用要素を作製し、分析を行い測定値を得た。

【0029】

【対象例2】実施例1のポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートをポリオキシエチレン（23）ラウロイルエーテル（和光純薬）に変更して分析用要素を作製し、分析を行い測定値を得た。

【0030】実施例1、実施例2、対象例1、対象例2の結果を表1に示す。実施例は対象例に比較して明らかに赤血球量の影響を受けなくなっている。特に実施例1において顕著に観察される。

【0031】

【表1】

ヘマトクリット値 (赤血球量)	実施例 1	実施例 2	対象例 1	対象例 2
15%	102	111	110	112
30%	101	103	99	99
45%	105	94	82	80
60%	86	72	59	61

測定値はmg/dlである。

【0032】

【発明の効果】全血中の赤血球を除去し、その中の特定成分を分析するための分析用要素において、水不溶性の粒子、その架橋剤、およびポリオキシエチレンソルビタン系の界面活性剤を含むことで、分析結果が変化しない。これによって、全血を試料として血液中の特定成分

を分析する際に、試料によって異なる赤血球量の影響を受けることなく正しく血液中の特定成分の量、濃度を分析することが可能となった。また、全血中の赤血球の量による測定値の変化の受けにくい、血液中の特定成分の量、濃度を正しく分析できる全血分析用要素を作製することが、可能となった。

フロントページの続き

(72)発明者 山口 武広

京都府京都市南区東九条西明田町57番地
株式会社京都第一科学内